

(A)

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 07025784 A

(43) Date of publication of application: 27 . 01 . 95

(51) Int. Cl

**A61K 38/00**

**A61K 38/00**

**A61K 47/16**

(21) Application number: 05153785

(22) Date of filing: 24 . 06 . 93

(71) Applicant: SEKISUI CHEM CO LTD

(72) Inventor: SHIMIZU TATSUTAKE  
KURIYAMA KIYOSHI  
HORIGUCHI TOMOKO

**(54) EXTERNAL AGENT FOR INFLAMMATORY  
DERMATITIS-THERAPY**

**(57) Abstract:**

**PURPOSE:** To provide an external agent ensuring the absorption of cyclosporin in skin and having a stable therapeutic effect as a skin external agent.

**CONSTITUTION:** An external agent used for inflammatory dermatitis therapy and containing cyclosporin as an active ingredient and one kind or more

of percutaneous absorption-stimulating agents selected from a N-acylsarcosine (salt) and an aliphatic acid amide, the reaction product of an aliphatic monocarboxylic acid with mono or diethanolamine, the content of the cyclosporin being 0.01-1wt.% in the external agent, and the content of the percutaneous absorption-stimulating agent being 0.5-% in the external agent.

**COPYRIGHT:** (C)1995,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-25784

(43)公開日 平成7年(1995)1月27日

(51)Int.Cl.  
A 61 K 38/00  
47/16

識別記号  
ADA  
ABE

E

8314-4C

F I

A 61 K 37/ 02  
ADA  
ABE

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全5頁)

(21)出願番号

特願平5-153785

(22)出願日

平成5年(1993)6月24日

(71)出願人 000002174

積水化学工業株式会社  
大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72)発明者 清水 達文

京都府京都市中京区油小路通御池上ル押油  
小路町254

(72)発明者 栗山 澄

大阪府高槻市野見町6-46

(72)発明者 堀口 智子

埼玉県川口市本町4-12-13

(54)【発明の名称】 炎症性皮膚疾患治療用外用剤

(57)【要約】

【目的】シクロスボリンを確実に皮膚吸収させ、皮膚外用剤として安定した治療効果を有する外用剤。

【構成】有効成分としてシクロスボリン、ならびにN-アシルサルコシン(塩)及び脂肪族モノカルボン酸とモノ又はジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミドからなる群より選ばれる1種以上の経皮吸収促進剤を含有する炎症性皮膚疾患治療用外用剤であって、上記シクロスボリンの含有量が前記外用剤中0.01~1重量%であり、上記経皮吸収促進剤の含有量が前記外用剤中0.5~10重量%である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】有効成分としてシクロスボリン、ならびにN-アシルサルコシン（塩）及び脂肪族モノカルボン酸とモノ又はジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミドからなる群より選ばれる1種以上の経皮吸収促進剤を含有する炎症性皮膚疾患治療用外用剤であって、上記シクロスボリンの含有量が前記外用剤中0.01～1重量%であり、上記経皮吸収促進剤の含有量が前記外用剤中0.5～10重量%であることを特徴とする炎症性皮膚疾患治療用外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、炎症性皮膚疾患治療用外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より、シクロスボリンの局所投与により治療効果のある各種炎症性皮膚疾患として、乾癬（British Journal of Dermatology、118巻、183頁、1988年）、アトピー性皮膚炎（The Lancet、339巻、112頁、1982年）、接触性皮膚炎（炎症、13巻、63頁、1993年）等が報告されている。

【0003】また、上記各種炎症性皮膚疾患の治療に用いられる皮膚外用剤として、局所適用シクロスボリン組成物が提案されている（特開平3-2233号公報）。

【0004】しかしながら、シクロスボリンの局所投与による効果が認められないとする報告（The Journal of American Academic Dermatology、22巻、126頁、1990年；Contact Dermatitis、19巻、132頁、1988年；Clinical Experimental Immunology、66巻、1986年；Contact Dermatitis、20巻、155頁、1989年）も数多くなされている。

【0005】このように効果が認められない原因としては、経皮吸収性が不安定であり効果にはばらつきのあることが挙げられている。経皮吸収性を安定化する方法として、例えば、外用剤に高濃度のシクロスボリンを含有させることが挙げられるが、高濃度のシクロスボリンが体内に吸収された場合、全身投与と同様な副作用や腎臓に対する毒性を起こすおそれがあり、その使用量に細心の注意を払わねばならないという問題点があった。

【0006】また、シクロスボリン軟膏は希釈剤としてアルコールを含有するため、例えば、炎症性皮膚疾患が乾癬のように傷ついた皮膚の治療に用いられる場合は、皮膚刺激性が強く治療薬として適しないという問題点があった。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記問題点に鑑みてなされたものであって、その目的とするところは、シクロスボリンを確実に皮膚吸収させ、皮膚外用剤として安定した治療効果を有する外用剤を提供することにある。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の炎症性皮膚疾患治療用外用剤は、シクロスボリン、ならびにN-アシルサルコシン（塩）及び脂肪酸アミドからなる群より選ばれる1種以上の経皮吸収促進剤ならびに基剤を含有する。

【0009】上記シクロスボリンとしては、免疫抑制剤として市販されているシクロスボリンAの他に、シクロスボリンD及びシクロスボリンGが挙げられるが、シクロスボリンAが好ましい。

【0010】上記炎症性皮膚疾患治療用外用剤に使用されるシクロスボリンの含有量は、少なくなると十分な治療効果が発現せず、一定量以上多くなってもそれ以上の治療効果が期待できないので、該外用剤中0.01～1重量%に限定される。

【0011】上記経皮吸収促進剤は、N-アシルサルコシン（塩）及び脂肪族モノカルボン酸とモノ又はジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミドからなる群より選ばれる1種以上の化合物である。

【0012】上記N-アシルサルコシン（塩）としては、例えば、N-ラウロイルサルコシン、N-ステアロイルサルコシン、N-オレオイルサルコシン、N-バルミトイクリルサルコシン、ヤシ油脂肪酸サルコシン等およびこれらN-アシルサルコシンのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の塩が挙げられ、N-ラウロイルサルコシンが好適に使用される。

【0013】上記脂肪酸アミドとしては、脂肪族モノカルボン酸とモノ又はジエタノールアミンとの反応生成物であり、脂肪族モノカルボン酸としては、例えば、カブリル酸、カブリニ酸、ラウリノ酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、ヤシ油脂肪酸、ポリオキシエチレン付加ラウリノ酸、ポリオキシエチレン付加ヤシ油脂肪酸等が挙げられる。上記脂肪酸アミドとしては、ラウロイルモノエタノールアミド、ラウロイルジエタノールアミド等が好適に使用される。

【0014】上記炎症性皮膚疾患治療用外用剤に使用される経皮吸収促進剤の含有量は、少なくなると経皮吸収促進効果が低下し、多くなると皮膚に障害を与える可能性があるので、該外用剤中0.5～10重量%に限定される。

【0015】上記炎症性皮膚疾患治療用外用剤は、上述したシクロスボリンおよび経皮吸収促進剤を含有するものであるが、その剤型は特に限定されるものではなく、例えば、基剤中にシクロスボリンおよび上記経皮吸収促進剤を溶解または混合分散させてクリーム状、ペースト状、ジェリー状、ゲル状、乳液状、液状等の形状としたもの（軟膏剤、リニメント剤、ローション剤等）；支持体上に上記ペースト状、ジェリー状等となされたものを展延したもの（バップ剤）；粘着剤中に上記有効成分お

3

より経皮吸収促進剤を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの（プラスター剤、テープ剤等）などが挙げられる。

【0016】上記基剤としては、薬学的に許容しうるものであればよく、従来から軟膏剤、リニメント剤、ローション剤等に用いられてきたものが使用でき、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチトランガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルビロリドン等のポリマー；ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、ラノリン等の油脂；白色ワセリン；パラフィン；プラスチベース；ステアリン酸等の高級脂肪酸；セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコール；ポリエチレングリコール；水などが挙げられる。

【0017】また、必要に応じて、カオリン、ベントナイト、酸化亜鉛、酸化チタン等の無機充填剤；粘度調節剤；老化防止剤；pH調節剤などが添加されてもよい。さらに、バッブ剤に使用する際には、グリセリン、プロピレングリコール等の保湿剤が添加されてもよい。

【0018】上記支持体は、その剤型（例えば、バッブ剤、プラスター剤、テープ剤等）に応じて適宜選択されるが、有効成分が不透過または難透過性のものであって柔軟なものが好ましく、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル-酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルアクリレート-酸化炭素共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルム、アルミニウムシートなどが挙げられ、これらの積層シートであってもよく、織布や不織布と積層されてもよい。

【0019】上記粘着剤は、薬学的に許容しうるものであればよく、従来公知の任意の粘着剤が使用でき、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤、ウレタン系粘着剤等が挙げられ、アクリル系粘着剤およびゴム系粘着剤が好適に使用される。また、上記支持体上に展延するに際し、粘着剤の性状としては、溶剤系、エマルジョン系、ホットメルト系等任意のものが使用可能である。

【0020】上記アクリル系粘着剤は、アクリル（メタ）アクリレートを共重合して得られるポリアクリル（メタ）アクリレートを主体とする粘着剤であり、アクリル（メタ）アクリレートと共に重合可能な多官能性モノ

4

マーやその他のビニルモノマーとの共重合体であってもよい。

【0021】上記アクリル（メタ）アクリレートとしては、例えば、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、デシル（メタ）アクリレート等が挙げられ、多官能性モノマーとしては、例えば、1, 6-ヘキサンジカルジメタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレート等が挙げられ、その他のビニルモノマーとしては、例えば、N-ビニル-2-ビロリドン、酢酸ビニル等が挙げられる。

【0022】上記ゴム系粘着剤は天然ゴム、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-オレフィン-スチレンブロック共重合体等のゴムを含有する粘着剤であって、一般に、ロジン、水添ロジン、ロジンエステル、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂、クマロン樹脂、クマロン-インデン樹脂等の粘着付与剤が添加されてなる。

【0023】上記炎症性皮膚疾患治療用外用剤の製造法及び使用法としては、通常の皮膚外用剤の製造法及び使用法が適用可能である。

【0024】上記炎症性皮膚疾患治療用外用剤の治療対象となる疾患は、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ヴィダール苔癬、貨幣状湿疹、主婦湿疹、日光皮膚炎、虫刺症、皮膚搔痒症、痒疹、葉疹、中毒疹、乾癬、類乾癬、掌蹠皰瘡症、偏平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色粒瘡症、ジベル薔薇色粒瘡症、紅斑症、紅皮症、円板状紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、シューリング疱瘡状皮膚炎、円形脱毛症、尋常性白斑、サルコイドーシス、皮膚アミロイドーシス、ケロイド、肥厚性瘢痕などであり、従来の副腎皮質ホルモン外用剤の適応疾患の全てが対象となる。

【0025】本発明の炎症性皮膚疾患治療用外用剤の適用量は、炎症性皮膚疾患の種類や症状の程度、患部の大きさなどによるが、シクロスボリンの量として1日当たり、0.0001～0.01g/3.14cm<sup>2</sup>が好ましい。

【0026】

【実施例】つぎに、本発明の実施例を説明する。なお、以下「部」とあるのは「重量部」を意味する。

40 (実施例1～4、比較例1～5) 表1に示した所定量(部)のシクロスボリンA(サンドファーマ社製)、経皮吸収促進剤[n-ラウロイルサルコシン(ナカライトスク社製)、ラウロイルモノエタノールアミド]、軟膏基剤(大正製薬社製「プラスチベース」)及びその他成分をよく混練し外用剤を得た。

【0027】

【表1】

	実施例				比較例				
	1	2	3	4	1	2	3	4	5
シクロスボリンA	0.5	0.5	0.05	0.5	1	0.005	5	0.5	0.5
ラウロイル サルコシン	1	1	1	—	—	1	1	0.1	20
ラウロイルモノ エタノールアミド	—	—	—	1	—	—	—	—	—
軟膏基剤	98.5	—	98.95	98.5	—	98.995	94	98.94	78.95
オリーブ油	—	98.5	—	—	—	—	—	—	—
オイレルアルコール	—	—	—	—	10	—	—	—	—
白色ペトロラタム	—	—	—	—	42	—	—	—	—
植物パラフィン	—	—	—	—	35	—	—	—	—
グリセリン モノステアレート	—	—	—	—	12	—	—	—	—

## 【0028】(実施例5)

アクリル系粘着剤の調製

2-エチルヘキシルメタクリレート180部、2-エチルヘキシルアクリレート60部及び酢酸エチル100部を攪拌装置及び冷却装置付きセバラブルフラスコに供給し攪拌及び窒素置換しながら80°Cに昇温した。過酸化ラウロイル2.0部をシクロヘキサン100部に溶解した溶液を10分割し、その1をセバラブルフラスコに添加して重合を開始した。重合開始後、5時間目から残部の9を1時間間隔で添加し、添加終了後さらに19時間反応した。なお、粘度調節のため反応開始後、5時間毎に酢酸エチルを27部づつ添加した。反応終了後冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度が4.5重量%の粘着剤溶液を得た(得られたアクリル系共重合体の重量平均分子量105万)。

## 【0029】テープ剤の調製

上記溶液にシクロスボリンAを全固形分中0.5重量%及びn-ラウロイルサルコシンを全固形分中3重量%となるように加えて、ディゾルバーにて均一に混合して塗工液を調製した。この塗工液を厚さ38μmのポリエチレンテレフタレートをシリコン処理した剥離紙上に塗布した後、60°Cで30分間乾燥し厚さ80μmの粘着基剤層を形成した。次いで、ポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体をラミネートした厚さ34μmの支持体を粘着基剤層に密着させて、テープ剤を調製した。

【0030】(試験例1:IV型アレルギー反応に対する作用) IV型アレルギー反応のモデルとして、ラット遅延型皮膚過敏(DHT)反応を採用し、その結果表れた皮膚の紅斑および腫脹について、以下に示した手順で紅斑抑制率および腫脹抑制率を求め、IV型アレルギー反応に対する本発明の作用の強さを評価した。この場合、抑制率が高いほど作用が強く、アレルギー性皮膚疾患に対す

る治療効果が高い。

## 【0031】ラット遅延型皮膚過敏反応に対する外用剤の効果

栗山らの方法(日本薬理学会誌、94巻、113頁、1989年)に準じて次の手法で行った。すなわち、生理的食塩水溶液1mlにBacillus Calmette-Guerin(BCG)菌(日本BCG社製)を2.5mg懸濁した液を121°C、5分間加熱処理した後、9週齢のウイスター系ラットの腹腔内に0.2ml注射した。BCG菌注射の7日後に、生理的食塩水溶液1mlに精製ツベルクリン(日本BCG社製)を200μg溶解した溶液の0.1mlずつを上記のラットの刈毛背部皮内の2ヶ所に注射した。また、刈毛背部皮内の他の1ヶ所には、精製ツベルクリン溶液を含まない生理的食塩水溶液のみを同様に注射した。

【0032】次いで、実施例1~4及び比較例1~5の外用剤0.1gを半径1cmの円形ポリエチレンシート(厚み38μm)片に載せた供試剤を、ラット皮膚のツベルクリン血清注射部位の一方の個所に軟膏が皮膚に接触するように適用した。また、実施例5のテープ剤は剥離紙から剥がしてそのままツベルクリン血清注射部位に適用した。上記の試験のコントロールとして、上記供試剤の代わりに外用剤基剤0.1gのみを該シート片に載せた供試剤を、ツベルクリン注射部位の他の一方の個所に同様に適用した。

【0033】次いで、上記ツベルクリン注射の24時間後に生じた紅斑の直径をノギスで測定し、コントロールの外用剤基剤のみを供試剤としたものの紅斑の直径(C)と実施例1、3~5及び比較例1~5の外用剤を供試剤としたものの紅斑の直径(D)とから、次式により供試剤の紅斑抑制率(%)を求めた。

$$\text{紅斑抑制率(%)} = [(C - D)/C] \times 100$$

【0034】その後、ラットを屠殺し、ツベルクリン注

射部位および生理的食塩水溶液のみの注射部位の皮膚を剥ぎ、それを直径1.6cmにパンチで打抜きこの部分の重量を測定した。このツベルクリン注射部位と生理的食塩水溶液のみの注射部位のそれぞれの打抜き部分の重量の差を求め、これを腫脹重量とした。コントロールの外用剤基剤のみを供試剤としたものの腫脹重量(E)と実施例1、3~5及び比較例1~5の外用剤を供試剤としたものの腫脹重量(F)とから、次式により供試剤の腫脹抑制率(%)を求めた。

$$\text{腫脹抑制率(%)} = [(E - F) / E] \times 100 \quad 10$$

【0035】尚、実施例2の外用剤は皮膚に適用すると流失し、紅斑抑制率および腫脹抑制率を測定することができなかった。

【0036】

【表2】

	紅斑抑制率(%)	腫脹抑制率(%)
実 施	1 45.3	23.3
	2 —	—
例	3 44.5	22.4
	4 45.0	23.1
比 較 例	5 46.0	23.5
	1 18.7	8.7
	2 21.4	11.1
	3 45.1	23.1
	4 18.8	12.8
	5 16.8	7.8